

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
11 DE 3435 173 A 1

21 Aktenzeichen: P 34 35 173.6
22 Anmeldetag: 25. 9. 84
43 Offenlegungstag: 11. 4. 85

51 Int. Cl. 3:
C 07 D 403/12
A 61 K 31/40
A 61 K 31/445
C 07 D 409/12

DE 3435173 A 1

30 Unionspriorität: 32 33 31
26.09.83 US 535,476

71 Anmelder:
McNeilab, Inc., Springhouse, Pa., US

74 Vertreter:
Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Vossius, D.,
Dipl.-Chem.; Tauchner, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Heunemann, D., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Rauh, P.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

72 Erfinder:
Hageman, William Eugene, Telford, Pa., US;
Zelesko, Michael John, North Wales, Pa., US

54 Pyrrolidinyldenamino- und Piperidinyldenamino-äthylthio-Verbindungen zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe

Beschrieben sind Pyrrolidinyldenamino- und Piperidinyldenamino-äthylthio-Verbindungen zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung von Kammerflimmern bzw. anderen ventrikulären Rhythmusstörungen.

VOSSIUS · VOSSIUS · TAUCHNER · HEUNEMANN · RAUF
PATENTANWÄLTE

SIEBERTSTRASSE 4 · 8000 MÜNCHEN 86 · PHONE: (089) 47 40 75
CABLE: BENZOLPATENT MÜNCHEN · TELEX 5-29 453 VOPAT · D

3435

25. Sep. 1984

5 u.Z.: T 259 (Vo/H)

Case: MN 409 DL

McNeilab, Inc.

Spring House, Pa. 19477, V.St.A.

10

"Pyrrolidinyllidenamino- und Piperidinyllidenamino-äthylthio-
Verbindungen zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe"

Priorität: 26.9.1983, V.St.A., Nr. 535 476

15

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. 3- $\frac{2}{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio7-
20 indol,
3- $\frac{2}{2}$ -(1-Phenyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio7-
indol,
5-Methoxy-3- $\frac{2}{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-
äthylthio7-indol,
25 3- $\frac{2}{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio7-7-
methylinol,
5-Chlor-3- $\frac{2}{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthyl-
thio7-2-methylinol,
2- $\frac{2}{2}$ -(3-Benzo $\frac{5}{5}$ thienyl)-thio7-N-(1-methyl-2-piperidiny-
30 liden)-äthanamin,
2- $\frac{2}{2}$ -(3-Benzo $\frac{5}{5}$ thienyl)-thio7-N-(1-methyl-2-pyrrolidinylliden)-
äthanamin und
2- $\frac{2}{2}$ -(3-Benzo $\frac{5}{5}$ thienyl)-thio7-N-(1-phenyl-2-pyrrolidinylliden)-
äthanamin
35 und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.

- 1 2. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Behandlung von Myocard-
infarkt, Kammerflimmern und Reizleitungsstörungen.
- 5 3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß sich das Salz von Salzsäure, Bromwasserstoffsäure,
Jodwasserstoffsäure, Perchlorsäure, Schwefelsäure, Sal-
petersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Propionsäure,
Glykolsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure,
Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure,
10 Weinsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandel-
säure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Hydroxy-
äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure,
Cyclohexansulfaminsäure, Salicylsäure, p-Aminosalicyl-
säure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure oder
15 Saccharin ableitet.
4. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an
3-2-(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio7-indol,
3-2-(1-Phenyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio7-indol,
20 5-Methoxy-3-2-(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthyl-
thio7-indol,
3-2-(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio7-7-
methylinol,
5-Chlor-3-2-(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthyl-
25 thio7-2-methylinol,
2-[(3-Benzo5thienyl)-thio7-N-(1-methyl-2-piperidinyld-
iden)-äthanamin,
2-[(3-Benzo5thienyl)-thio7-N-(1-methyl-2-pyrrolidinyld-
iden)-äthanamin oder
30 2-[(3-Benzo5thienyl)-thio7-N-(1-phenyl-2-pyrrolidinyld-
iden)-äthanamin
oder einem pharmakologisch verträglichen Salz dieser
Verbindungen.

- 1 5. Arzneimittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,
daß sich das Salz von Salzsäure, Bromwasserstoffsäure,
Jodwasserstoffsäure, Perchlorsäure, Schwefelsäure, Sal-
5 petersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Propionsäure,
Glykolsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure,
Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure,
Weinsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandel-
säure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Hydroxy-
10 äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure,
Cyclhexansulfaminsäure, Salicylsäure, p-Aminosalicyl-
säure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure oder
Saccharin ableitet.

15

20

25

30

35

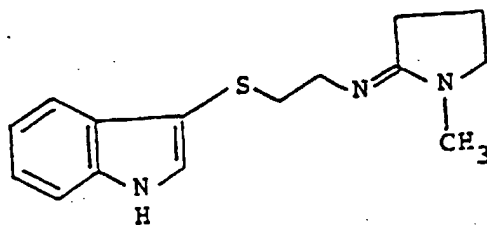
L

- 5 Es gibt zur Zeit nur wenige Methoden zur Behandlung von
ventrikulären Rhythmusstörungen und zur Vorbeugung von Kammer-
flimmern. Kammerflimmern führt zum Tod, sofern das Herz nicht
innerhalb 7 bis 8 Minuten defibrilliert wird. Bretylium unter-
drückt Kammerflimmern und Kammerarrhythmien, bewirkt jedoch
10 Catecholamin-Ausschüttung bei der ersten Gabe mit entsprechen-
der Blutdruckerhöhung, und es kann das Herz stärker erregbar
machen. Dies wiederum erhöht die Gefahr des Kammerflimmerns.
Bretylium ist bei oraler Applikation nicht aktiv.
- 15 Es wurde festgestellt, daß verschiedene Verbindungen wirk-
sam sind entweder bei supraventrikulären oder ventrikulären
Rhythmusstörungen; vgl. W.E. Hageman et al., Archives
International de Pharmacodynamie et de Thérapie, Bd. 237 (1979),
Nr. 2, S. 298-315. Verbindungen, die Acetylcholin-induziertes
20 Vorhofflimmern beseitigen, können unwirksam sein bei dem we-
sentlich ernsteren Kammerflimmern, das durch Ischämie, d.h.
Sauerstoffmangel im Herzmuskel hervorgerufen wird. Verbindun-
gen, die gegen Rhythmusstörungen im Vorhofsbereich aktiv sind,
sind in der US-PS 4 059 583, Spalte 9 und 10, beschrieben.
- 25 Es wurde festgestellt, daß bestimmte Indol- und Benzothio-
phen-Verbindungen das Herz gegen Kammerflimmern (auch als
Sekundenherztod bekannt) stärker schützen und die Herzschlag-
folge normalisieren. Diese Verbindungen können Patienten mit
30 einem Myokardinfarkt, Kammerflimmern oder Reizleitungsstörun-
gen appliziert werden.

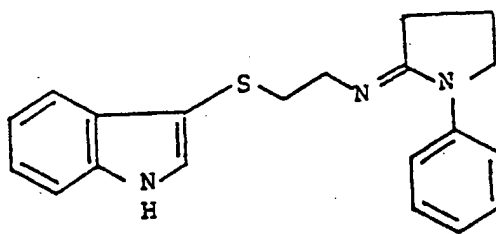
Gegenstand der Erfindung sind folgende Verbindungen der
Formeln I bis VIII und ihre pharmakologisch verträglichen Sal-
ze als therapeutische Wirkstoffe:

35

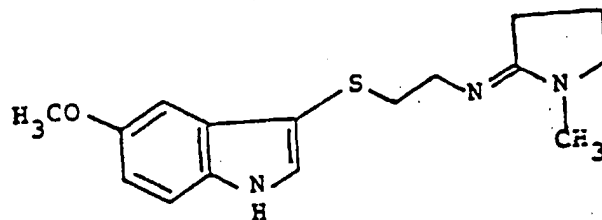
(I)



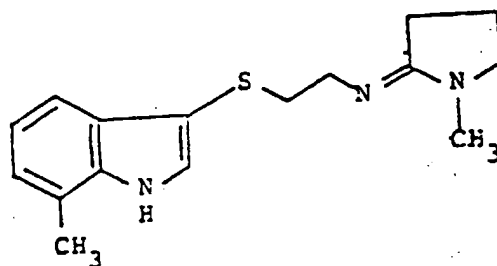
(II)



(III)



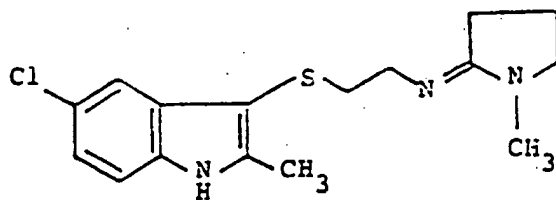
(IV)



3435173

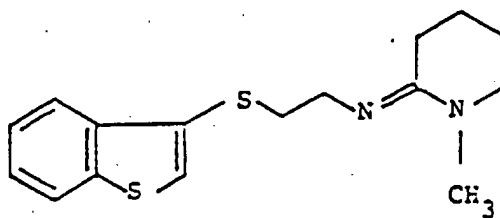
1 (V)

5



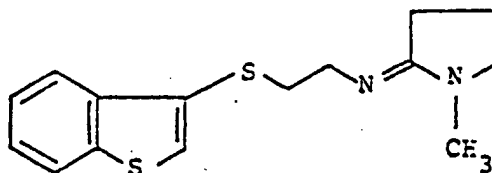
10 (VI)

15



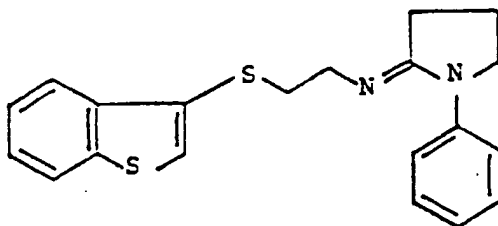
(VII)

20



25 (VIII)

30



35

- 1 Diese Verbindungen haben folgende Bezeichnung:
- 3-/2-(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio7-indol (I)
- 3-/2-(1-Phenyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio7-indol (II)
- 5 5-Methoxy-3-/2-(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio7-indol (III),
- 3-/2-(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio7-7-methyl-indol (IV),
- 5-Chlor-3-/2-(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio7-2-methylindol (V),
- 10 2-/[(3-Benzo/57thienyl)-thio7-N-(1-methyl-2-piperidinylden)-äthanamin (VI),
- 2-/[(3-Benzo/57thienyl)-thio7-N-(1-methyl-2-pyrrolidinylden)-äthanamin (VII),
- 2-/[(3-Benzo/57thienyl)-thio7-N-(1-phenyl-2-pyrrolidinylden)-äthanamin (VIII).
- 15

Die Salze dieser Verbindungen können sich von folgenden Säuren ableiten: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Perchlorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Cyclohexansulfaminsäure, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure und Saccharin.

20

25

Die 2-(substituierten-Äthylthio)-indole der Formeln I bis V können gemäß US-PS 4 059 583 hergestellt werden. Die 2-(substituierten-Äthylthio)-benzothiophene der Formeln VI bis VIII können durch Umsetzung von 3-Thianaphthenthioäthylamin mit N-Methyl-2-piperidon, N-Methyl-2-pyrrolidinon oder N-Phenyl-2-pyrrolidinon unter Reaktionsbedingungen hergestellt werden, wie sie in der US-PS 4 059 583 für die 3-/[(2-Aminoäthyl)-thio7-indole beschrieben sind. Das 3-Thia

30

35

1 naphthenthioäthylamin kann folgendermaßen hergestellt werden:
Thianaphthen wird mit Schwefelsäure und Kaliumchlorid in Es-
sigsäureanhydrid zum Kaliumsalz der 3-Thianaphthensulfonsäure
umgesetzt. Diese Verbindung wird mit Phosphorpentachlorid in
5 das Sulfonylchlorid überführt. Aus dem Sulfonylchlorid wird
das Thiol durch Reduktion mit Zinkstaub und Schwefelsäure
hergestellt. Die Umsetzung des Thiols mit Chloracetonitril
liefert das 3-Thianaphthenthioacetonitril, das mit Lithium-
aluminiumhydrid zum 3-Thianaphthenthioäthylamin reduziert
10 wird.

Die Aktivität der Verbindungen der Erfindung gegen Kammerflim-
mern kann im Anti-Kammerflimmern-Modell am Schwein und im
Kammerflimmern-Schwellen-Modell am Hund nachgewiesen werden.

15

Beim Anti-Kammerflimmern-Modell werden die Verbindungen an
narkotisierten Schweinen untersucht. Der mittlere arterielle
Blutdruck und die Ableitung II des EKGs wird registriert. Es
wird eine Mittellinien-Thorakotomie ausgeführt. Das Herz wird
20 freigelegt und in eine Perikardschale gelegt. Ein chirurgi-
scher Faden der Stärke 4-0 wird um die linke vordere abstei-
gende Koronararterie (LADCA) kurz unterhalb der zirkumflexen
Bifurkation geschlungen. Die Testverbindung wird z.B. in einer Dosis
von 10 mg/kg i.v. 10 Minuten vor der akuten (einstufigen)
25 Ligatur der LADCA appliziert. Der mittlere arterielle Blut-
druck und die Herzfrequenz werden 10 Minuten nach Applika-
tion der Verbindung aufgezeichnet. Nach der akuten Ligatur
wird die Zeit bis zum Kammerflimmern mit dem EKG aufge-
zeichnet. Eine Verbindung wird als aktiv angesehen, wenn
30 2/2 oder 2/3 Tiere die akute Ligatur während 60 Minuten
überleben. Unmittelbar nach dem Überleben der akuten Liga-
tur wird die Koronarokklusion aufgehoben und der Blutstrom
zum ischämischen Bereich wieder hergestellt. Verbindungen,
die Kammerflimmern (VF) während der 60 Minuten dau-
35 ernden akuten Ligatur und der 30 Minuten dauernden Reperfu-

- 1 sionszeit verhindern, werden nochmals getestet, um die Aktivität zu bestätigen. Im VF-Modell zeigten 10/10 Schweine (Kontrolle) innerhalb 20 Minuten (Bereich 1 Minute 0,5 Sekunden bis 19 Minuten 23 Sekunden) durchschnittlich 8 Minuten 24 Sekunden nach der Ligatur Kammerflimmern. Für bekannte Standard-Antiarrhythmika ist bei diesem Modell die Dosis und die durchschnittliche Zeit bis zum Kammerflimmern (n = 5 Tiere/Testverbindung) nachstehend angegeben:

10	Verbindung	Dosis (mg/kg)	VF Zeit
	Chinindin	10.0	14'29"
	Propranolol	2.5	7'21"
	Norpace	10.0	22'49"
15	Verapamil	1.0	33'14"
	Procainamid	50.0	3'0"
	Lidocain	100.0 mg Bolus i.v. 1.0 mg/kg/min für die 10 Minuten vor der Ligatur	3'34"
20	Nifedipine	2.5	17'44"
	Bretylum	5.0	11'23"
	Ethmozine	3.0	1'52"
	Amiodarone	10.0	11'46"
	Aprindine	5.0	10'39"
25	Tocainide	Infusion nur in einer Menge von 0,75 mg/kg/min für die 10 Minuten vor der Ligatur	8'40"

- 30 Der vorstehend beschriebene Versuch mit Verbindungen die gegen VF aktiv sind, wurde folgendermaßen verfeinert: Die Verbindungen werden an narkotisierten Schweinen untersucht. Der arterielle Blutdruck und die Ableitung II des EKGs werden aufgezeichnet. Eine Mittellinien-Thorakotomie wird
- 35 durchgeführt und das Herz wird freigelegt und in eine Perikardschale gelegt. Ein chirurgischer Seidenfaden

1 wird um die LADCA gerade unterhalb der zirkumflexen Bifurka-
tion und oberhalb der Septumarterie geschlungen. Der mittlere
arterielle Blutdruck (MAP) und die Herzfrequenz (HR) werden
aufgezeichnet. Die Testverbindung wird in einer Dosis von
5 10 mg/kg i.v. langsam infundiert (10 mg/Minute). MAP und HR
werden 1 Minute und 10 Minuten nach der Infusion des Arznei-
stoffs aufgezeichnet. 10 Minuten nach der Infusion wird der
Faden um die LADCA enger geschlungen und die Zeit bis zum Auf-
treten von Kammerflimmern beobachtet. Diese akute (einstufi-
10 ge) Ligatur des LADCA wird bis zu 60 Minuten aufrechterhal-
ten. Sofern das Tier die akute Ligatur überlebt, wird der
LADCA-Verschluß gelöst und der Blutstrom zum ischämischen Be-
reich wieder hergestellt (Reperfusion). Sofern das Tier eine
30minütige Reperfusion überlebt, wird das Herz entnommen und
15 untersucht, um sicherzustellen, daß die Ligatur oberhalb der
Septumarterie lag.

Die Aktivität wird folgendermaßen wiedergegeben:

- 20 Keine = Das Herz des Tieres flimmert manchmal wäh-
rend der 60minütigen akuten Ligatur.
Schwach = Das Tier überlebt 60minütige akute Ligatur,
das Herz flimmert manchmal während der
30minütigen Reperfusion.
25 Ausgeprägt = Das Tier überlebt 60minütige akute Ligatur
und 30minütige Reperfusion; Ligatur war
oberhalb der Septumarterie.

30 Eine Verbindung, die eine ausgeprägte Aktivität bei 2/2 Tie-
ren zeigt, wird an 2 weiteren Tieren mit der gleichen Dosis
geprüft. Es wird die Dosis bei jeder Verbindung bestimmt,
die mindestens 3/4 Tiere gegen Kammerflimmern schützt und
schwache Aktivität beim vierten Tier zeigt.

35 Bei diesem verfeinerten Test wurden die in den Beispielen
1b, 2a, 3, 4, 5, 6 und 7 hergestellten Verbindungen unter-
sucht. Sämtliche Verbindungen zeigten eine ausgeprägte

- 1 Aktivität bei einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht. Die Tiere überlebten die 60 Minuten-Ligatur und die 30 Minuten - Reperfusion.
- 5 Das Hunde-Modell zum Nachweis von Aktivität gegen Kammerflimmern kann nach der Methode von F.J. Kniffen et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Bd. 192 (1975), Nr. 1, S. 120-128, und nach der Methode von M.D. Brannan et al., Abstract "Bepridil (Calciumblocker) Increases Ventricular Fibrillation Threshold in Dog Heart", vorge-
- 10 tragen auf dem Kongreß der FASEB, 11.-15. April 1983, durchgeführt werden.

Männliche mischrassige Hunde mit einem Gewicht von 8 bis 14 kg werden mit Natrium-pentobarbital (30 mg/kg i.v.) narkotisiert. Sodann werden die Tiere intubiert und mit Raumluft in einer Menge von 30 cm³ Luft/kg Körpergewicht und in einer Geschwindigkeit von 10-12 Atemzüge/Minute beatmet. Das Herz wird über eine linke Thorakotomie in Höhe des fünften Interkostalraums freigelegt und in eine Perikardschale gelegt. Elektroden werden folgendermaßen an das Herz angenäht: Eine Acrylplatte mit zwei Silber-Silberchlorid-Elektroden (1 mm Durchmesser, 3 mm Abstand) wird an die Oberfläche des Herzens im Bereich rechtsventrikulären Ausstrombahn angenäht zur Bestimmung der Flimmerschwelle der Herzkammer (VFT). Eine ähnliche Acrylplatten-Elektrode wird in einem Gewebebereich angenäht, der von der linken Arteria circumflexa versorgt wird. Diese Elektrode wird zur Bestimmung der Überleitungszeit (CT) und der Erregungsschwelle (ET) verwendet. Eine bipolare Elektrode (isoliert, Edelstahl, 25 gauge, 4 mm lang, 2 mm Abstand) wird in das interventrikuläre Septum plaziert zur Bestimmung der effektiven Refraktärzeit (ERP). Schließlich wird eine bipolare Elektrode mittels eines Grass-Ohrclips im Bereich des Herzhofs am linken Vorhof zur Reizung des linken Vorhofs angebracht. Während der Messung der elektrophysiologischen Parameter wird das Herz in konstanter Geschwindigkeit ge-

1 reizt (etwa 20 Schläge/Minute mehr als die Herzgrundfre-
quenz). Der Blutdruck wird über die Karotisarterie und eine
Ableitung II des EKG kontinuierlich mit einem Grass-Modell
7-Polygraph registriert. Arzneistoffinfusionen werden über
5 die Vena jugularis externa gegeben. Zur Bestimmung von CT
werden sowohl die Ableitung II des EKG als auch das Herz-
kammer-Elektrogramm bei hoher Papiergeschwindigkeit (10 msec/
Abschnitt) auf einem Tektronics-Speicheroscilloskop gezeigt
und es wird die Zeit zwischen den Wellenformen vom Beginn der
10 Q-Zacke bis zur Spitze des ventrikulären Elektrogramms be-
stimmt. ET, ERP und VFT werden mit einem Grass S88 Stimula-
tor bestimmt, der an eine Stimulus-Isolationseinheit
(Grass SIU5) und konstante Stromeinheit (Grass CCU1A) ange-
schlossen ist. Zur Bestimmung von ET wird der Strom auf
15 seinen niedrigsten Wert eingestellt und einzelne arrhythmi-
sche Impulse von 0,4 msec Dauer werden 250 msec nach der
ventrikulären Aktivierung (R-Zacke des EKG) abgegeben. Der
Strom wird allmählich erhöht, bis diese abgegebenen Impulse
eine vorzeitige ventrikuläre Antwort auf dem Oberflächen-EKG
20 hervorrufen. Zur Bestimmung von ERP wird dieser Stromwert
für ET verdoppelt und die Dauer des Impulses auf 4 msec erhöht,
um sicherzustellen, daß jeder abgegebene Impuls eine vorzei-
tige Antwort hervorruft. Die Verzögerung zwischen der ven-
trikulären Aktivierung und der Abgabe eines arrhythmischen
25 Impulses wird allmählich vermindert, bis der abgegebene Im-
puls nicht mehr eine vorzeitige ventrikuläre Antwort hervor-
ruft. Die VFT wird bestimmt durch Abgabe von 4 msec Impulsen
während 200 msec bei einer Frequenz von 60 Hz und einer In-
tensität von 150 V. Der Reiz wird gesetzt nach einer 50 msec
30 Verzögerung, so daß der Impuls mit der T-Welle zusammenfällt.
Eine zunehmende Menge des Stromes wird abgegeben, bis das
Tier Kammerflimmern zeigt. Zu diesem Zeitpunkt wird inner-
halb 15 bis 20 Sekunden defibrilliert. Nach einer Kontroll-
bestimmung aller Parameter wird die Testverbindung langsam
15 (10 mg/Minute) appliziert. Die elektrophysiologischen Para-
meter werden erneut 30, 60, 90 und 120 Minuten nach der

1 Infusion gemessen. Wenn bei der letzten VFT-Messung die Test
verbindung bei dem Versuchstier ein Kammerflimmern beim
höchsten abgebbaren Strom (44 mA) verhindert, wird die
Impulsdauer allmählich verlängert, bis Flimmern erfolgt.

5 Bei dem Kammerflimmern-Schwellentest am Hund wurden folgen-
de Ergebnisse für verschiedene Verbindungen erhalten. Die
Ergebnisse sind in Tabelle I für die Strommenge (in mA)
angegeben, die erforderlich ist, um Kammerflimmern vor
10 (C) und 30, 60, 90 und 120 Minuten nach der Applikation des
Arzneistoffs bei einer bestimmten Dosis (mg/kg) hervorzurufen.

15 Tabelle I

Verbindung/Dosis	C	30	60	90	120
Verapamil/0.33	9	19	16	20	20
20 Diltiazem/0.33	8	15	24	26	21
Nifedipine/0.17	7	19	16	13	11
Bepridil/5.0	6	12	26*	22*	32*
Kontrolle	8	10	10	10	9

25 Anm.: * Statistisch signifikant nach der Varianza-Analyse
(ANOVA) und Duncan's Multiple Range ($p < 0,05$).

30 In Tabelle II sind die Ergebnisse mit den in den Beispielen
hergestellten Verbindungen zusammengefaßt.

Tabelle II

Beispiel / Dosis	c	30	60	90	120
1b./5.0	11	16	20	18	25
1b./10.0	8	16	27*	27*	32*
2a./5.0	11	20	25*	28*	31*
2a./10	12	29*	32*	35*	30*
2b./2.5	5	15	7	16	17
2b./5.0	10	20	16	25	30
3/5.0	8	27	26	24	23
3/10.0	6	21	17	11	20

15 Anm.: * Signifikant nach der Varianz-Analyse (ANOVA) und
Duncan's Multiple Range ($p < 0,05$)

Die Wirksamkeit der Verbindungen der Erfindung bei ventriku-
lären Rhythmusstörungen kann am Harris-Ectopy-Modell gezeigt
werden; vgl. A.S. Harris, Circulation, Bd. 1 (1950),
S. 1318 - 1328. Männliche mischrassige Hunde (Haycock) mit
einem Gewicht von 7 bis 12 kg werden mit Natriumpentobarbi-
tal (30 mg/kg i.v.) narkotisiert, intubiert und mit Raum-
luft in einer Menge von 30 cm³/kg und mit 10 bis 12 Atemzügen/
min beatmet. Das Ende des Abströmrohres taucht in Wasser, um
einen Atmungswiderstand für die Lunge zu bilden, sobald der
Brustkorb geöffnet wird. Unter aseptischen Bedingungen wird
das Herz durch eine linke Thorakotomie in Höhe des fünften
Interkostalraums freigelegt und in eine Perikardschale ge-
legt. Die linke vordere absteigende Koronararterie (LADCA)
wird gerade unterhalb ihres ersten diagonalen Zweiges iso-
liert. Zwei Seidennähte werden zur Okklusion unter die
präparierte LADCA geschlungen. Eine 20 gauge-Nadel wird
über der LADCA angeordnet. Eine der Nähte wird an der Nadel
befestigt. Die Nadel wird sofort herausgezogen. Es hinter-
bleibt die teilweise okkludierte LADCA. Nach 20 Minuten

1 teilweiser Okklusion wird die zweite Naht festgezogen und da
durch die LADCA vollständig ligiert. Hierauf wird der Brust-
korb geschlossen und ein Antibiotikum appliziert (Combiotic:
5 Penicillin und Dihydrostreptomycin in wäßriger Suspension,
1,5 ml, i.m. = 300 000 Einheiten Procainpenicillin G). Das
Tier bleibt während 24 Stunden fixiert und man läßt es sich er-
holen. Am ersten Versuchstag (24 Stunden nach der Okklusion)
wird das nicht betäubte Tier in eine Halterung gehängt und
man läßt es sich stabilisieren. Mit einem Grass Modell 7 Auf-
10 zeichner wird bei einer Papiergeschwindigkeit von 5 cm/sec i
1minütigen Abständen eine Ableitung II des Elektrokardio-
gramms aufgezeichnet. Die Herzfrequenz und der Prozentsatz a
Extrasystolen wird aufgezeichnet. Tiere mit weniger als 50 %
Extrasystolen werden nicht untersucht. Denjenigen
15 Tieren, die sich für den Test eignen, wurden die
Testverbindungen entweder langsam intravenös infundiert
(10 mg/min) oder oral durch eine Magensonde gegeben (2,5
und 5,0 mg/kg, i.v., 10,0 mg/kg, p.o.). EKG-Ableitungen
werden 1 Minute nach Applikation des Arzneistoffs aufge-
20 zeichnet und sodann jede 15 Minuten bis zu einem Maximum
von 2 Stunden. 4 bis 6 Tiere wurden für jede Dosis und Ap-
plikationsart untersucht. Das gleiche Protokoll wurde am
zweiten Versuchstag (48 Stunden nach der Okklusion) durch-
geführt. Tiere mit mindestens 50% Extrasystolen er-
25 hielten die gleiche Dosis und auf die gleiche Art wie am
vorhergehenden Tag. Die Signifikanz der Änderungen der bio-
logischen Parameter beruht auf dem Student t-Test für ge-
paarte Werte. Die Mittelwerte wurden als signifikant unter-
schiedlich angesehen beim Wert $p < 0,05$.

30

Die Verbindung von Beispiel 2b wurde untersucht, um ihre
Wirksamkeit bei der Verminderung von ventrikulärer Ektopie
nach intravenöser Applikation zu bestimmen. Die Ergebnisse
der Untersuchung 24 Stunden nach Okklusion bei zwei Dosen
35 2,5 und 5,0 mg/kg i.v. sind in Tabelle III zusammengefaßt.
Die geringere Dosis (2,5 mg/kg i.v.) vermindert vorübergehen

L

1 die Herzfrequenz und vermindert signifikant die Zahl der ven-
trikulären Arrhythmien (Ektopie). Beim Versuch 48 Stunden
nach der Okklusion hatten nur 3 der 6 Tiere mehr als 50 Pro-
zent ektopische Erregungen. Bei diesen Tieren zeigte sich kein
5 biologisch signifikanter antiarrhythmischer Effekt. Bei
einer Dosis von 5,0 mg/kg, i.v., 24 Stunden nach der Okklu-
sion setzt die Wirkung sofort ein und die Ektopie bleibt
signifikant vermindert bis 45 Minuten nach der Infusion des
Arzneistoffes. Die Abnahme der Herzfrequenz bleibt signifi-
10 kant bis 105 Minuten nach der Infusion des Arzneistoffes.
48 Stunden nach der Okklusion zeigte nur ein Tier mehr als
50 % ektopische Erregungen. Bei diesem Tier ist die Ektopie sofort vermin-
dert und dieser Effekt dauert 60 Minuten nach der Infusion
des Arzneistoffes noch an. Von 12 untersuchten Tieren, de-
15 nen der Arzneistoff intravenös appliziert wurde, zeigte ein
Tier Erbrechen (5 mg/kg, i.v.). Diese Ergebnisse zeigen, daß
die Verbindung von Beispiel 2 als freie Base oder in Form
ihres Salzes wirksam ist als Mittel zur Verhinderung von
Kammerarrhythmie.

20 Die Fähigkeit der Verbindung von Beispiel 2b zur Verminde-
rung von Kammerektopie nach oraler Gabe wird bei drei
verschiedenen Dosen, nämlich 5,0 mg, 10,0 mg und 20,0 mg/kg
untersucht. Die Ergebnisse für den Versuch mit 10 mg/kg
25 sind in Tabelle III wiedergegeben. Es sind nur die Ergeb-
nisse 24 Stunden nach der Okklusion wiedergegeben, weil kei-
nes der Tiere 48 Stunden nach der Okklusion eine mehr als
50prozentige Ektopie zeigt. Die niedrigste Dosis von 5,0 mg/kg,
p.o., zeigt keine signifikante Wirkung bei der Ektopie.
30 Bei 10,0 mg/kg, p.o., erfolgt eine signifikante Verminde-
rung der Ektopie 45 bis 105 Minuten nach der Gabe des Arz-
neistoffs. Die Herzfrequenz ist 60 bis 120 Minuten nach der
Gabe des Arzneistoffs signifikant vermindert. Dies zeigt,
daß die Wirkung der Verbindung bei der Verringerung von
35 Kammerektopie kein dosisabhängiges Phänomen ist. Die
höchste Dosis von 20,0 mg/kg p.o. ergibt anscheinend etwas

atrioventrikuläre Überleitungsstörungen, die die günstige Wirkung des Arzneistoffes überdecken. Im EKG zeigt sich ein Übergang von ventrikulärer Ektopie zu Perioden mit normalem Sinusrhythmus und AV-Block ersten Grades. Ein Tier starb 60 Minuten nach der Applikation des Arzneistoffs, anscheinend aufgrund eines Hirnschlags. Das EKG zeigte keine Zeichen von VF oder Herzversagen als Todesursache. Der Tod ist als Folge der Operation anzusehen. Von den 14 untersuchten Tieren mit oraler Applikation zeigte nur eines Erbrechen (20 mg/kg) und eines starb (20 mg/kg). Somit ist die gemäß Beispiel 2 hergestellte Verbindung als freie Base oder als Salz bei oraler Applikation wirksam gegen ventrikuläre Rhythmusstörungen. Die Ergebnisse bei 10 mg/kg p.o., sind in Tabelle III zusammengefaßt.

15

20

25

30

35

L

Tabelle III

Zeit nach der Applikation des Arzneistoffs,
(Min.)

5		C	1	15	30	60	90
		24 Std.nach Okklusion (N=6)			2.5 mg/kg i.v.		
		HR Mittel	192.3	166.3*	180.5	177.8	223.7
		S.D.	12.6	6.7	23.2	16.5	86.1
10		Nr.A Mittel	181.0	95.8*	161.5	170.5	167.3
		S.D.	19.9	55.0	31.2	18.6	21.9
		%A Mittel	94.2	58.3*	89.2	96.0	94.2
		S.D.	6.7	32.0	10.6	3.6	5.8
		24 Std.nach Okklusion (N=6)			5.00 mg/kg i.v.		
15		HR Mittel	166.5	157.8*	143.2*	139.7*	139.0*
		S.D.	15.4	11.1	19.0	16.0	24.8
		Nr.A Mittel	139.2	32.8*	23.2	60.3*	93.0
		S.D.	30.8	68.1	35.9	38.4	55.3
20		%A Mittel	82.5	19.3*	15.3*	43.5*	64.0
		S.D.	14.1	39.3	23.4	25.1	34.2
		24 Std.nach Okklusion (N=6)			10.00 mg/kg p.o.		
		HR Mittel	178.2	198.2	176.7	169.3	148.8*
		S.D.	20.3	33.8	27.6	19.7	15.8
25		Nr.A Mittel	166.2	162.5	137.2	130.5	48.7*
		S.D.	30.7	84.7	77.8	65.1	45.1
		%A Mittel	92.8	80.8	75.0	75.2	31.2*
		S.D.	8.0	37.5	38.2	32.9	27.3
30							46.2*
							34.0

Anm.: HR = Herzfrequenz
 Nr.A = Zahl der ektopischen Schläge pro Minute
 %A = Prozentsatz der ektopischen Schläge pro Minute
 S.D. = Standard-Abweichung
 * = Statistisch signifikant ($p < 0,05$)

1 Die Verbindungen der Erfindung eignen sich insbesondere zur
Behandlung von Patienten mit Herzinfarkt, Kammerflimmern und
Reizleitungsstörungen, z.B. Ventrikelektropie. Die Ver-
bindungen (I) bis (VIII) können unmittelbar nach dem Auftre-
5 ten eines Herzinfarkts, von Kammerflimmern oder Ventrikul-
ektropie z.B. beim Transport des Patienten in das Kranken-
haus, oral oder parenteral gegeben werden. Bei oraler Appli-
kation beträgt die Dosis etwa 0,2 bis 50 mg/kg, vorzugsweise
1,0 bis 20 mg/kg. Bei parenteraler Applikation beträgt die
10 Dosis etwa 0,1 bis 25 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,5 bis
10 mg/kg. Bei intravenöser Applikation beträgt die Dosis
0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,5 bis 25 mg/kg. Die
Verbindungen können auch subkutan oder intramuskulär gege-
ben werden. Die Verbindungen können ein- bis viermal täglich
15 appliziert werden. In Notfällen kann die Verbindung unmit-
telbar in das Herz injiziert werden.

Zur Herstellung von Arzneimitteln können die Verbindungen
der Formel (I) bis (VIII) oder ihre Salze mit üblichen
20 pharmazeutischen Trägern konfektioniert werden. Zur Her-
stellung von Arzneimitteln zur oralen Applikation können
die üblichen pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmit-
tel benutzt werden. Beispielsweise können für flüssige
orale Präparate wie Suspensionen, Elixiere und Lösungen,
25 z.B. Wasser, Glykole, Öle, Alkohole, Geschmackskorrigentien,
Konservierungsmittel, Farbstoffe und dergleichen verwendet
werden. Für feste orale Präparate, wie Pulver, Kapseln und
Tabletten, können als Trägerstoffe und Zusatzstoffe z.B.
Stärke, Zucker, Verdünnungsmittel, Granulierungsmittel, Gleit-
30 mittel, Bindemittel, Sprengmittel und dergleichen verwen-
det werden. Tabletten und Kapseln sind die bevorzugte ora-
le Verabreichungsform. Gegebenenfalls können Tabletten mit
Zucker dragiert oder mit einem magensaftbeständigen Über-
zug versehen sein. Zur Applikation in Notfällen ist die
35 parenterale Gabe bevorzugt. In diesem Fall wird als Träger
steriles Wasser verwendet. Es können auch andere Zusatz-

- 1 stoffe benutzt werden, z.B. Mittel zur Verbesserung der Lös-
lichkeit, oder Konservierungsmittel.

Die Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsge-
5 mäßigen Verbindungen.

B e i s p i e l 1

a) 3- β -(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio γ -indol

- 10 Eine Lösung von 15,9 g (112 mMol) Bortrifluorid-ätherat in
20 ml wasserfreiem Diäthyläther wird langsam und unter Rüh-
ren zu einer Lösung von 7,76 g (84 mMol) Epichlorhydrin in
10 ml wasserfreiem Diäthyläther gegeben. Nach 3 1/2-stündi-
gem Rühren unter Ausschluß von Feuchtigkeit wird der Di-
15 äthyläther dekantiert und das Produkt zweimal mit wasser-
freiem Diäthyläther gewaschen. Der Äther wird im Stickstoff-
strom verdampft. Das Produkt wird in 20 ml wasserfreiem
Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird mit 8,32 g (84 mMol)
N-Methyl-2-pyrrolidon in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid
20 versetzt. Das Gemisch wird 6 Stunden unter Ausschluß von
Feuchtigkeit gerührt. Die Lösung wird als Meerwein-Lösung
bezeichnet.

- Ein Gemisch aus 16,0 g (70 mMol) 3- β -(2-Aminoäthyl)-thio γ -
25 indol-hydrochlorid in wäßriger Base wird mit 250 ml Benzol
extrahiert. Der Benzolextrakt wird noch zweimal mit 1 N
Natronlauge und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen und
über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Danach wird
das Benzol unter vermindertem Druck abdestilliert. Es hin-
30 terbleiben 12,8 g der freien Base als rotes Öl. Die freie
Base wird in 45 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und
zu der Meerwein-Lösung gegeben. Die Lösung wird über Nacht
unter Ausschluß von Feuchtigkeit gerührt. Danach wird die
erhaltene braune Lösung zweimal mit 50 ml 20prozentiger
35 Natronlauge extrahiert, sodann über wasserfreiem Kalium-
carbonat getrocknet und unter vermindertem Druck einge-

1 dampft. Es werden 18,5 g (97% d.Th.) rohes braunes kristal-
lines 3-[2-(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio]-
indol erhalten. Es wird das Salz mit der Fumarsäure herge-
stellt und viermal umkristallisiert. Danach wird das Salz
5 wieder in die freie Base verwandelt und diese noch dreimal
aus Isopropanol umkristallisiert. Es werden 4,7 g (25% d.Th.)
der Analysenprobe als weiße Kristalle vom F. 143,5 bis
145,5°C erhalten.

	$C_{15}H_{19}N_3S$;	C	H	N
10	ber.:	65,89	7,00	15,37
	gef.:	65,83	6,92	15,37

UV λ_{max} (Methanol): 273(6584), 278(7011) und 287(6358).

15 b) 3-[2-(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio]-indol-
hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel a) in Methanol wird mit einer Lö-
sung von Chlorwasserstoff in Diäthyläther neutralisiert.
Danach werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck
abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird aus Isopropanol
20 umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle werden nochmals
aus einem Gemisch von Methanol und Isopropanol umkristal-
lisiert. Es wird die Titelverbindung vom F. 158,5 bis 160,0°C
erhalten, die im Kieselgel-Dünnschichtchromatogramm homogen
ist.

25

Beispiel 2

a) 3-[2-(1-Phenyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio]-
indol-fumarat

Eine Lösung von 5,75 g (30 mMol) 3-(2-Aminoäthylthio)-indol
30 in 15 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird zu dem Meerwein-
N-Phenylpyrrolidon-Zwischenprodukt in 25 ml wasserfreiem
Methylenchlorid gegeben, das aus 6,85 g (48 mMol) Bortri-
fluorid-ätherat, 3,33 g (36 mMol) Epichlorhydrin und 5,8 g
(36 mMol) N-Phenyl-2-pyrrolidinon gemäß Beispiel 1a herge-
stellt worden ist. Die Reaktionslösung wird 40 Stunden bei
35 Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt.

1 Danach wird die Reaktionslösung zu einem gleichen Volumen
Methylenchlorid gegeben. Das erhaltene Gemisch wird mit 50 ml
1N Natronlauge alkalisch gemacht. Danach wird die Methylen-
chloridlösung eingedampft. Der Rückstand wird einmal mit Was-
5 ser und zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen und über wasser-
freiem Kaliumcarbonat getrocknet. Anschließend wird die Lö-
sung filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Es
werden 11,2 g eines viskosen Öls erhalten.

10 Das viskose Öl wird mit 50 ml Methanol versetzt. Dabei schei-
den sich weiße Kristalle aus. Das Gemisch wird mit 3,4 g
(29 mmol) Fumarsäure versetzt. Dabei gehen sämtliche Fest-
stoffe in Lösung. Die erhaltene Lösung wird mit Aktivkohle
behandelt und filtriert. Das Filtrat wird auf einem Dampfbad
15 eingedampft. Innerhalb 1 Stunde werden etwa 70 ml Äthylace-
tat zugegeben. Sobald die Lösung ein Volumen von etwa 75 ml
erreicht hat, wird sie abgekühlt, angeimpft und digeriert
und 64 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Die er-
haltenen weißen Kristalle des Fumarats werden abfiltriert.
20 Ausbeute 7,5 g (56% d.Th.). Das Salz wird einmal aus Metha-
nol/Äthylacetat, einmal aus Methanol/Isopropanol und einmal
aus Methanol/Äthylacetat umkristallisiert. Es werden 3,0 g
weiße Kristalle vom F. 122 bis 124°C erhalten.

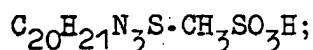
25 $C_{20}H_{21}N_3S \cdot 5/4 C_4H_4O_4$; C H N
ber.: 62,48 5,45 8,74
gef.: 62,49 5,62 8,64

UV λ_{max} (Methanol): 267(8397), 271(8244), 278(7920),
279(7882) und 288(6622).

30 b) 3-[2-(1-Phenyl-2-pyrrolidinylidenamino)-äthylthio]-indol-
methansulfonat

Die freie Base des Produkts von Beispiel 2a wird durch Be-
handlung des Fumarats mit Natriumhydroxid und Extraktion
mit Methylenchlorid erhalten. Die freie Base wird in Metha-
35 nol gelöst und mit einem Äquivalent Methansulfonsäure neu-
tralisiert. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck

- 1 abdestilliert. Es hinterbleibt ein orangegefärbter Rückstand
der nach Zusatz von Aceton kristallisiert. Das Produkt wird
aus Acetonitril/Diäthyläther umkristallisiert und bei etwa 25
0,5 mm Hg getrocknet. Es wird die Titelverbindung vom
5 F. 144,5 bis 145,5°C erhalten.



	C	H	N
ber.:	58,45	5,84	9,74
gef.:	58,42	5,83	9,72

10 B e i s p i e l 3

5-Methoxy-3- β -(1-methyl-2-pyrrolidinylidenamino)-äthylthio-7-indol

- Eine Lösung von 50 g (0,34 Mol) 5-Methoxyindol und 25,8 g
(0,34 Mol) Thioharnstoff in 1700 ml 50prozentigem wäbrigem
15 Methanol wird mit 340 ml Kaliumjodid/J₂ in Wasser innerhalb
5 Minuten versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei
Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch
unter vermindertem Druck auf etwa 1100 ml eingedampft. So-
dann werden 68 ml 50prozentige Natronlauge unter Stickstoff
20 als Schutzgas zugegeben. Die Temperatur wird auf 85°C er-
höht und das Gemisch 40 Minuten auf 80 bis 90°C erhitzt.
Danach wird das Gemisch abgekühlt, durch Glaswolle fil-
triert und unter Stickstoff als Schutzgas mit 21,2 ml
(25,4 g; 0,34 Mol) Chloracetonitril versetzt. Das Gemisch
25 wird 18 Stunden unter Stickstoff als Schutzgas umgesetzt.
Danach wird das Reaktionsgemisch mit etwa 800 ml Diäthyl-
äther überschichtet. Die Ätherlösung, die einen großen An-
teil an suspendierten Feststoffen enthält, wird abgetrennt.
Die wäbrige Lösung wird dreimal mit jeweils 500 ml Diäthyl-
30 äther extrahiert. Die Ätherextrakte werden vereinigt und
über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Danach wird
der Ätherextrakt filtriert und unter vermindertem Druck
eingedampft. Es werden 33 g (42% d.Th.) 5-Methoxy-3-cyano-
methylthioindol als gelblich-braun gefärbter Feststoff erhalten.

- 1 Eine Lösung von 30 g (0,13 Mol) des Cyanoindols in 1000 ml
wasserfreiem Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit 280 ml
einer 1 molaren BH_3 -Lösung in Tetrahydrofuran versetzt. Das
Gemisch wird unter Ausschluß von Feuchtigkeit 18 Stunden ge-
5 rührt. Danach wird das Reaktionsgemisch langsam mit 300 ml
Methanol versetzt, um überschüssiges BH_3 zu zersetzen. Das
Gemisch wird noch weitere 30 Minuten gerührt. Sodann werden
die Lösungsmittel abdestilliert. Es hinterbleiben 33 g eines
hellgrünen Öls, das mit Wasser überschichtet und dreimal mit
10 jeweils 600 ml Methylenchlorid extrahiert wird. Die Methylen-
chloridextrakte werden vereinigt, über wasserfreiem Kalium-
carbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft.
Es werden 29 g eines hellgrünen Öls erhalten, das in etwa
500 ml 5prozentiger Salzsäure suspendiert und mit Methylen-
15 chlorid extrahiert wird. Die wäßrige Lösung wird mit 6 N
Natronlauge alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid ex-
trahiert. Der Methylenchloridextrakt wird über wasserfreiem
Kaliumcarbonat getrocknet, sodann filtriert und eingedampft.
Es hinterbleibt ein dunkles Öl, das beim Stehen 21 g (72%
20 d.Th.) 5-Methoxy-3-Aminoäthylthioindol in gelblich-braunen Kri-
stallen liefert.

- Eine Lösung von 21,4 g BF_3 -Diäthyläther-Komplex in 50 ml
wasserfreiem Diäthyläther wird tropfenweise mit einer Lö-
25 sung von 11 g Epichlorhydrin in 50 ml wasserfreiem Diäthyl-
äther versetzt. Das Gemisch wird 18 Stunden unter Ausschluß
von Feuchtigkeit gerührt. Danach wird der Äther dekantiert
und der Rückstand dreimal mit jeweils 50 ml wasserfreiem
Diäthyläther gewaschen. Der Rückstand wird im Stickstoff-
30 strom getrocknet. Es hinterbleiben flockige weiße Kristalle,
die in 50 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst werden.
Die erhaltene Lösung wird mit 11,2 g N-Methylpyrrolidon in
50 ml wasserfreiem Methylenchlorid versetzt. Dieses Gemisch
wird 4 1/2 Stunden unter Ausschluß von Feuchtigkeit gerührt.

35

Eine Suspension von 21 g (0,89 Mol) des rohen Aminoindols in

- 1 50 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird mit der vorstehend
beschriebenen Meerwein-Lösung versetzt. Das Reaktionsge-
misch wird 18 Stunden gerührt, zweimal mit 250 ml Anteilen
20prozentiger Natronlauge und einmal mit gesättigter Na-
5 triumchloridlösung gewaschen. Danach wird die Methylen-
chloridlösung über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet
und eingedampft. Es werden 35 g eines gelblich-braunen Feststof-
fes erhalten. Das Digerieren mit Aceton ergab 23 g (85% d.Th.
nahezu weiße Kristalle. Die Titelverbindung wird aus Metha-
10 nol/Aceton umkristallisiert. F. 154 bis 157°C.
UV λ_{\max} : 277(5844), 296(5254), 307(4357).

B e i s p i e l 4

- 3-/2-(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio7-7-
15 methylindol-cyclohexylsulfamat
Ein Gemisch aus 24,1 g (184 mMol) 7-Methylindol, 15,4 g
(202 mMol) Thioharnstoff und 195 ml einer 1 N KJ/J₂-Lösung
in 150 ml Methanol wird 75 Minuten gerührt. Danach wird die
Lösung unter vermindertem Druck eingedampft und der Rück-
20 stand unter Stickstoff als Schutzgas mit 400 ml 1,5 N Na-
tronlauge versetzt. Die erhaltene Lösung wird 20 Minuten
unter Stickstoff als Schutzgas auf 80 bis 90°C erhitzt.
Danach wird die Lösung abgekühlt und zweimal mit Diäthyl-
äther extrahiert, mit Diäthyläther überschichtet und mit
25 11,8 ml (184 mMol) Chloracetonitril versetzt. Die erhaltene
Lösung wird 10 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff
als Schutzgas gerührt.

- Danach wird die Ätherlösung abgetrennt und über Magnesium-
30 sulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird unter
vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleiben 24,4 g
(66% d.Th.) 7-Methylindol-3-ylthioacetonitril als gelblich-
brauner Feststoff. Eine Ätherlösung von 14,1 g (70 mMol) des
Nitrils wird mit 2,7 g (70 mMol) Lithiumaluminiumhydrid
35 und 9,5 g (70 mMol) Aluminiumchlorid behandelt. Die ge-
trocknete Ätherlösung wird unter vermindertem Druck einge-

- 1 dampft. Es wird das 3-[(2-Aminoäthyl)-thio]-7-methylindol erhalten, das aus Isopropanol umkristallisiert wird. Es werden 6,2 g gelblich-braune Kristalle erhalten.
5. Das Amin wird in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und zu dem gemäß Beispiel 1a aus 6,85 g (48 mmol) BF_3 -ätherat, 3,33 g (36 mmol) Epichlorhydrin und 3,50 g (36 mmol) N-Methyl-2-pyrrolidon hergestellten Meerwein-Pyrrolidon-Zwischenprodukt gegeben. Die Lösung wird 40 Stunden bei Raumtemperatur und unter Ausschluß von Feuchtigkeit gerührt.

15. Danach wird die Lösung mit 40 ml 1 N Natronlauge alkalisch gemacht und einmal mit Wasser und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird die Lösung über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Die filtrierte Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft. Ausbeute 10,1 g kristallines Produkt.

- 20 Eine Lösung des Amins in Methanol wird mit 5,0 g Cyclohexylsulfaminsäure versetzt. Danach wird das Methanol unter Erwärmen abdestilliert und Isopropanol zugegeben. Es erfolgt Kristallisation. Nach dem Abkühlen werden die Kristalle abfiltriert. Ausbeute 9,8 g weiße Kristalle vom F. 130,5 bis 134°C. Das Salz kann aus Chloroform/Äthylacetat, Methanol/Isopropanol, Methanol/Aceton, Chloroform/Äthylacetat und schließlich aus Äthanol/Diäthyläther umkristallisiert werden. Es werden 5,4 g analytisch reine weiße Kristalle vom F. 152,5 bis 154,5°C erhalten.

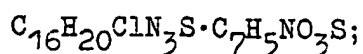
30	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S} \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_3\text{S};$	C	H	N
	ber.:	56,62	7,34	12,01
	gef.:	56,50	7,36	11,93

UV λ_{max} (Methanol): 272(6662), 278(6863) und 288(5608).

B e i s p i e l 5

5-Chlor-3-2-(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio7-2-methylindol-saccharinat

Eine Aufschlammung von 2,80 g (0,0116 Mol) 2-/(5-Chlor-2-methyl-1H-indol-3-yl)-thio7-äthanamin in 50 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird zu dem Pyrrolidon-Meerwein-Zwischenprodukt in 11 ml wasserfreiem Methylenchlorid gegeben, das aus 1,10 ml (0,014 Mol) Epichlorhydrin, 2,67 g (0,0188 Mol) Bortrifluorid-ätherat und 1,39 g (0,014 Mol) N-Methyl-2-pyrrolidon hergestellt worden ist. Nach 4tägigem Rühren bei Raumtemperatur werden 20 ml Methylenchlorid zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird mit 0,67 N Natronlauge extrahiert. Die organische Phase wird mit 1 N Natronlauge extrahiert, über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleiben 2,4 g eines Feststoffs. Weitere 1,4 g Produkt werden durch Wiederholung der Extraktion der wäßrigen Phase erhalten. 3,81 g des Rohprodukts und 2,26 g Saccharin in Methanol/Isopropanol ergeben 4,95 g des Saccharinates. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Isopropanol werden 4,77 g (81% d.Th.) der Titelverbindung als weiße Kristalle vom F. 158,5 bis 160,5°C erhalten.



	C	H	N
ber.:	54,69	5,00	11,09
gef.:	54,71	5,01	11,09

B e i s p i e l 6

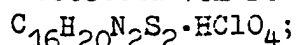
2-/(3-Benzo**6**7thienyl)-thio7-N-(1-methyl-2-piperidinylden)-äthanamin-monoperchlorat

Eine gekühlte Lösung von 50,0 g (0,373 Mol) Thianaphthen und 49,85 g (0,488 Mol) Essigsäureanhydrid wird bei einer Temperatur unterhalb 15°C tropfenweise mit 21,75 ml konzentrierter Schwefelsäure (0,41 Mol) versetzt. Danach wird das Gemisch 2 1/2 Stunden bei 20°C gerührt, hierauf mit 300 ml Eiswasser versetzt und zweimal mit jeweils 260 ml Diäthyläther extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit etwa 300 ml

- 1 einer heißen gesättigten wäßrigen Lösung von 99,9 g (1,34 Mol) Kaliumchlorid behandelt. Nach dem Filtrieren und Umkristallisieren aus 95prozentigem Äthanol werden 58,1 g (61,57% d.Th.) Kaliumsalz der 3-Thianaphthensulfonsäure erhalten.
- 5 55 g des Kaliumsalzes werden mit 65,9 g (0,32 Mol) Phosphor-pentachlorid versetzt. Nach 1stündigem Rühren wird das Reak-tionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand mit Eis versetzt und zweimal mit Diäthyläther ex-
10 trahiert. Der Ätherextrakt wird mit kaltem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand wird aus Hexan umkristallisiert. Es werden 47,3 g (93% d.Th.) 3-Thianaphthensulfonylchlorid vom F. 86 bis 88°C erhalten.
- 15 22,5 g (0,097 Mol) des Sulfonylchlorids werden mit 59,27 g (0,604 Mol) konzentrierter Schwefelsäure in 167 g Eis ver-setzt. Das Gemisch wird gerührt und bei -5°C in kleinen An-teilen mit insgesamt 20,7 g (0,317 Mol) Zinkstaub versetzt.
20 Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch auf 65°C erwärmt und über Nacht unter Stickstoff als Schutzgas gerührt. Danach wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit Diäthyläther ex-trahiert. Der Ätherextrakt wird über Kaliumcarbonat getrock-net und eingedampft. Der ölige Rückstand wird in Toluol auf-
25 genommen und unter vermindertem Druck eingedampft. Es werden 12 g (74% d.Th.) 3-Thianaphthenthiolel als gelbes Öl erhalten. Das Öl wird in wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und un-ter Stickstoff aufbewahrt.
- 30 9,7 g (0,05 Mol) des Thiols in 24 ml Dimethylformamid wer-den mit 2,4 g (0,06 Mol) Natriumhydroxid versetzt. Das Ge-misch wird auf 65°C erwärmt und danach mit 5 g (0,066 Mol) Chloracetonitril in 5 ml Dimethylformamid versetzt. Das Gemisch wird 65 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach
35 werden 150 ml Wasser zugegeben, und das Gemisch wird mit Diäthyläther extrahiert. Der Ätherextrakt wird über Kalium-

- 1 carbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleiben 9,3 g (78% d.Th.) 3-Thianaphthenthioacetonitril als braunes Öl.
- 5 Eine Suspension von 5,07 g (0,13 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml Diäthyläther wird unter Stickstoff als Schutzgas tropfenweise und unter Rühren mit 9,0 g (0,043 Mol) des Acetonitrils in 100 ml wasserfreiem Diäthyläther versetzt. Das Gemisch wird über Nacht gerührt. Danach werden vorsich-
- 10 tig 5,5 ml kaltes Wasser, 5,5 ml 15prozentige Natronlauge und schließlich 16,5 ml kaltes Wasser zugegeben. Das Gemisch wird weitere 20 Minuten gerührt, sodann mit Diäthyläther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit 1 N Natronlauge und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleiben 6,7 g 3-Thianaphthenthioäthylamin als viskoses gelbes Öl.

- Eine Lösung von 2 g des Amins in 5 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird tropfenweise zu dem Meerwein-Piperidon-Zwischenprodukt gegeben, das gemäß Beispiel 1a aus 2,19 g (0,015 Mol) Bortrifluorid-ätherat, 0,96 ml (0,0115 Mol) Epichlorhydrin und 1,3 g (0,0115 Mol) N-Methyl-2-piperidon in 8 ml wasserfreiem Methylenchlorid hergestellt worden ist.
- 25 Das Gemisch wird unter Ausschluß von Feuchtigkeit 24 Stunden gerührt, danach mit 1 N Natronlauge alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleibt ein braunes Öl, das in wasserfreiem Diäthyläther aufgenommen und mit Perchlorsäure angesäuert wird. Das Perchlorat fällt aus und wird zweimal aus Methanol/Aceton/Diäthyläther umkristallisiert. Ausbeute 1,17 g der Titelverbindung als gelblich-braun-gefärbter Feststoff vom F. 178 bis 180°C.



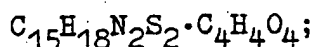
	C	H	N
ber.:	47,46	5,23	6,92
gef.:	47,40	5,25	6,90

B e i s p i e l 7

2-/(3-Benzo/5thienyl)-thio7-N-(1-methyl-2-pyrrolidinylden)-
äthanamin-fumarat

Eine Lösung von 2,2 g 3-Thianaphthenthioäthylamin in was-
serfreiem Methylenchlorid wird tropfenweise zu dem Meerwein-
Pyrrolidon-Zwischenprodukt gegeben, das gemäß Beispiel 1a
aus 2,44 g Bortrifluorid-ätherat in 9 ml wasserfreiem Di-
äthyläther, 1,0 ml Epichlorhydrin in 6,8 ml Diäthyläther
und 1,27 g N-Methyl-2-pyrrolidon in 4,9 ml wasserfreiem Me-
thylenchlorid hergestellt worden ist. Das Gemisch wird un-
ter Ausschluß von Feuchtigkeit über Nacht gerührt und danach
mit weiteren 30 ml Methylenchlorid verdünnt. Anschließend
wird das Gemisch mit 32 ml einer 0,67 N Natronlauge alka-
lisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methy-
lenchloridextrakt wird mit Wasser und gesättigter Kochsalz-
lösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und unter
vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleiben 2,5 g
rohes 2-/(3-Benzo/5thienyl)-thio7-N-(1-methyl-2-pyrrolidi-
nyliden)-äthanamin.

Die rohe freie Base wird in Aceton gelöst und mit einer Lö-
sung von einem Äquivalent Fumarsäure in einem Gemisch aus
Methanol und Aceton versetzt. Sodann wird das Fumarat mit
Diäthyläther ausgefällt. Ausbeute 2,65 g. Die Umkristalli-
sation aus einem 1:1 Gemisch von Methanol und Aceton/Äther
liefert 1,7 g der Titelverbindung als weißen Feststoff vom
F. 122,5 bis 124,5°C



	C	H	N
ber.:	56,13	5,46	6,89
gef.:	55,98	5,51	6,82

B e i s p i e l 8

2-/(3-Benzo/5thienyl)-thio7-N-(1-phenyl-2-pyrrolidinylden)-
äthanamin

Beispiel 7 wird mit dem Meerwein-Reagenz von N-Phenyl-2-
pyrrolidinon wiederholt, das gemäß Beispiel 2a hergestellt
worden ist. Das Reaktionsprodukt ist die Titelverbindung.